

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1936

---

THÈSE

N°

615

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Ebrahim NEMATOLLAHI

Né le 24 Avril 1903, à Ispahan (Iran)

---

LES VARIATIONS DU GLUTATHION  
AU COURS  
DE DIVERS ÉTATS PHYSIO-PATHOLOGIQUES

---

*Président : LÉON BINET, Professeur*

---

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD, ST-GERMAIN, 91

---

1936



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1936

---

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

**Ebrahim NEMATOLLAHI**

Né le 24 Avril 1903, à Ispahan (Iran)

---

LES VARIATIONS DU GLUTATHION

AU COURS

DE DIVERS ÉTATS PHYSIO-PATHOLOGIQUES

---

*Président : LÉON BINET, Professeur*

---

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

---

1936

I. — PROFESSEURS

|                                                                     | MM.                |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Anatomie .....                                                      | ROUVIÈRE.          |
| Physiologie .....                                                   | Léon BINET.        |
| Physique médicale .....                                             | STROHL.            |
| Chimie médicale .....                                               | DESGREZ.           |
| Bactériologie .....                                                 | Robert DEBRÉ.      |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale .....                  | BRUMPT.            |
| Pathologie médicale et générale .....                               | BAUDOUIN.          |
| Pathologie chirurgicale .....                                       | CHEVASSU.          |
| Anatomie pathologique .....                                         | ROUSSY.            |
| Histologie .....                                                    | CHAMPY.            |
| Pharmacologie et matière médicale .....                             | TIFFENEAU.         |
| Thérapeutique .....                                                 | HARVIER.           |
| Hygiène et médecine préventive .....                                | TANON.             |
| Médecine légale .....                                               | BALTHAZARD.        |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie .....                    | LAIGNEL-LAVASTINE. |
| Pathologie expérimentale et comparée .....                          | FIESSINGER.        |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie .....                      | Maurice VILLARET.  |
| Clinique médicale .....                                             | LOEPER.            |
|                                                                     | CARNOT.            |
|                                                                     | CLERC.             |
|                                                                     | Marcel LABBÉ.      |
| Hygiène et clinique de la première enfance .....                    | LEREBOULLET.       |
| Clinique des maladies des enfants .....                             | NOBÉCOURT.         |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..... | H. CLAUDE.         |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques .....               | GOUGEROT.          |
| Clinique des maladies du système nerveux .....                      | GUILLAIN.          |
| Clinique des maladies infectieuses .....                            | LEMIERRE.          |
| Clinique chirurgicale .....                                         | CUNÉO.             |
|                                                                     | GOSSET.            |
|                                                                     | GRÉGOIRE.          |
|                                                                     | LENORMANT.         |
| Clinique ophtalmologique .....                                      | TERRIEN.           |
| Clinique urologique .....                                           | MARION.            |
| Clinique d'accouchements .....                                      | BRINDEAU.          |
|                                                                     | COUVELAIRE.        |
|                                                                     | JEANNIN.           |
| Clinique gynécologique .....                                        | MOCQUOT.           |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .....                 | OMBRÉDANNE.        |
| Clinique thérapeutique médicale .....                               | RATHERY.           |
| Clinique oto-rhino-laryngologique .....                             | LEMAITRE.          |
| Clinique thérapeutique chirurgicale .....                           | Pierre DUVAL.      |
| Clinique propédeutique .....                                        | SERGENT.           |
| Clinique de la Tuberculose .....                                    | BEZANÇON.          |
| Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte .....                | MATHIEU.           |
|                                                                     | HOVELACQUE.        |
| Professeurs sans chaire .....                                       | MULON.             |
|                                                                     | OLIVIER.           |
|                                                                     | VERNE.             |



## II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

| MM.                                   | MM.                                         |
|---------------------------------------|---------------------------------------------|
| BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale. | LACOMME ..... Obstétrique.                  |
| BERNARD Étienne. Pathologie médicale. | LANTUÉJOUL ... Obstétrique.                 |
| BESANÇON (J.).. Hydrologie.           | LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.        |
| BOULIN ..... Pathologie médicale.     | LEMAIRE ..... Pathologie expérimentale      |
| BULLIARD..... Histologie.             | LEVEUF ..... Pathologie chirurgicale.       |
| CATHALA ..... Pathologie médicale.    | M <sup>me</sup> J. LÉVY..... Pharmacologie. |
| CHEVALLIER .... Pathologie médicale.  | LÉVY-VALENSI .. Neurologie et Psychiâtrie.  |
| DOGNON..... Physique.                 | MOREAU ..... Pathologie médicale.           |
| FEY ..... Urologie.                   | MOULONGUET... Pathologie chirurgicale.      |
| GALLIARD..... Parasitologie.          | MOUQUIN ..... Pathologie médicale.          |
| GASTINEL..... Bactériologie.          | OBERLING..... Anatomie pathologique.        |
| DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie     | PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.    |
| chirurgicale.                         | PIÉDELIEVRE... Médecine légale.             |
| GAYET ..... Physiologie.              | PORTES ..... Obstétrique.                   |
| GIROUD..... Histologie.               | RICHET ..... Physiologie.                   |
| HAGUENAU .... Pathologie médicale.    | SANNIÉ..... Chimie biologique.              |
| HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.  | SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.       |
| HAZARD ..... Pharmacologie.           | TROISIER ..... Pathologie expérimental      |
| HUGUENIN ..... Anatomie pathologique. | TURPIN ..... Pathologie médicale.           |
| JOANNON ..... Hygiène.                | VIGNES ..... Obstétrique.                   |
| LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.  | WILMOTH ..... Pathologie chirurgicale.      |

## III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

| MM.                                    | MM.                                |
|----------------------------------------|------------------------------------|
| ALGLAVE ..... Pathologie chirurgicale. | LEROUX..... Anatomie pathologique. |
| BUSQUET ..... Pharmacologie.           | NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.       |
| CHAILLEY-BERT. Physiologie.            |                                    |

#### IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

| MM.                               |                          | MM.             |                          |
|-----------------------------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|
| ABRAMI .....                      | } Clinique médicale.     | BASSET .....    | } Clinique chirurgicale. |
| ALAJOUANINE ..                    |                          | BROCQ.....      |                          |
| AUBERTIN .....                    |                          | CADENAT.....    |                          |
| BRULÉ .....                       |                          | GATELLIER ..... |                          |
| CHABROL.....                      |                          | HEITZ-BOYER...  |                          |
| CHIRAY .....                      |                          | MOURE .....     |                          |
| DONZELOT.....                     |                          | QUENU .....     |                          |
| DUVOIR.....                       |                          | SCHWARTZ.....   |                          |
| LIAN .....                        |                          | VELTER .....    |                          |
| PASTEUR - VALLERY -<br>RADOT..... |                          |                 |                          |
| SÉZARY .....                      |                          |                 |                          |
| MM.                               |                          |                 |                          |
| ECALLE .....                      | } Clinique obstétricale. |                 |                          |
| GUÉNIOT .....                     |                          |                 |                          |
| LE LORIER.....                    |                          |                 |                          |
| LÉVY-SOLAL ....                   |                          |                 |                          |
| METZGER .....                     |                          |                 |                          |

#### V. — CHARGÉS DE COURS

| MM.                         |                      |
|-----------------------------|----------------------|
| CHAILLEY-BERT, agrégé ..... | Education physique.  |
| LEDoux-LEBARD .....         | Radiologie clinique. |
| WEIL-HALLÉ .....            | Puériculture.        |
| RUPPE.....                  | Stomatologie.        |

---

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation*

## A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

*Bien faible témoignage de mon  
immense regret et de ma reconnais-  
sance infinie.*

## A MA MÈRE

*Modeste gage de ma plus tendre  
affection.*

## A MON FRÈRE ET A MES SŒURS

## A MON COUSIN H. DJAZBI

*Qui a tout fait, durant mes six  
années d'études à Téhéran, pour me  
permettre de les mener à bonne fin.*

## A TOUS MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BINET

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris  
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu, pendant deux ans, nous recevoir dans son Laboratoire et qui, par ses précieux conseils et sa direction éclairée, nous a appris à mieux aimer et à mieux comprendre l'expérimentation physiologique.*

A MONSIEUR GEORGES WELLER

*Qui n'a cessé de nous guider et  
de nous conseiller pendant toute  
la durée de notre travail, avec nos  
sentiments de vive gratitude.*

A TOUS NOS MAITRES ET PROFESSEURS  
DES FACULTÉS DE MÉDECINE  
ET DES HOPITAUX DE MONTPELLIER,  
DE BORDEAUX ET DE PARIS

*Qu'ils veuillent bien trouver ici  
l'hommage de notre respectueuse  
reconnaissance.*

A TOUS NOS CAMARADES DU LABORATOIRE  
DE PHYSIOLOGIE  
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

MONSIEUR D. BARGETON  
MADEMOISELLE F. GUEYLARD  
MADEMOISELLE M. MARQUIS  
MONSIEUR V. STRUMZA

## INTRODUCTION

Les théories modernes qui cherchent à expliquer les oxydations biologiques, révèlent deux tendances principales.

Pour les uns, les oxydations nécessitent une activation de l'oxygène, qui devient alors capable d'attaquer les constituants cellulaires résistant à l'action de l'oxygène moléculaire non activé.

Pour les autres, les oxydations sont dues à l'activation de l'hydrogène, qui devient capable de se détacher des constituants cellulaires en conditionnant leur oxydation. En effet, la perte d'hydrogène est équivalente à une vraie oxydation et une longue série d'oxydations biologiques se conçoit parfaitement d'après le mécanisme de la déshydrogénation.

Parmi les théories de l'activation de l'oxygène, celle qu'a développée WARBURG, 1921-1922, est la plus connue et certainement la mieux établie. D'après cette théorie, l'activation de l'oxygène moléculaire se réalise avec le concours des composés du fer qui jouent le rôle d'activateurs de l'oxygène de l'air.

La théorie de l'activation de l'hydrogène a été développée et soutenue avec beaucoup de succès par

WIELAND depuis 1913. D'après cette théorie l'hydrogène activé se fixe sur un oxydant. L'oxygène moléculaire n'est qu'un de ces oxydants (accepteurs d'hydrogène).

Nombreuses sont les observations qui indiquent qu'avant de se fixer définitivement sur l'oxygène moléculaire, l'hydrogène activé passe par une série d'autres accepteurs intermédiaires et transitoires.

Il est évident que le rôle de ces accepteurs transitoires d'hydrogène dans les oxydations tissulaires est d'une grande importance puisque, sans leur concours, l'hydrogène, même activé, est incapable de se fixer sur l'oxygène moléculaire et de provoquer par son départ l'oxydation d'un composé quelconque.

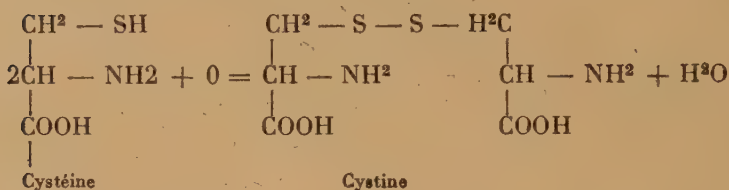
Au nombre de ces accepteurs intermédiaires d'hydrogène se trouve le *glutathion*.

## HISTORIQUE

C'est à J. de REY-PAILHADE que revient le mérite d'avoir attiré l'attention sur l'importance du soufre comme agent réducteur ; en 1888, il établit que la levure de bière a le pouvoir de transformer le soufre en hydrogène sulfuré et que beaucoup de tissus vivants jouissent de cette propriété d'hydrogéner le soufre ; il montra en outre que les tissus qui produisent le plus d'hydrogène sulfuré sont ceux qui consomment le plus d'oxygène. Il est amené à conclure à l'existence, dans les tissus, d'un vecteur d'hydrogène auquel il donne le nom de « Philothion », vecteur jouant un rôle important dans la respiration tissulaire.

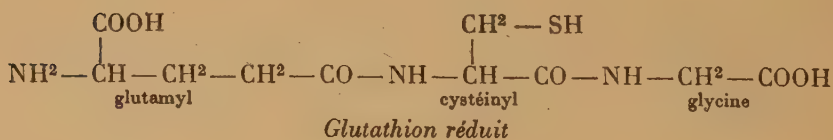
Ultérieurement, A. HEFTER montra que le pouvoir réducteur exercé par les thiodérivés : la cystéine, l'acide thioglycolique et l'acide thiolactique, ressemble à celui que possèdent les tissus animaux et il a admis que la fonction SH peut jouer un rôle dans la respiration. On sait que la cystéine se reconnaît à la coloration rouge intense qu'elle donne avec le nitroprussiate de sodium et l'ammoniaque ; or, certains tissus donnent une réaction analogue. Par oxydation, la cystéine se change facilement en cystine,

qui peut de nouveau agir comme accepteur d'hydrogène et se convertir en cystéine.



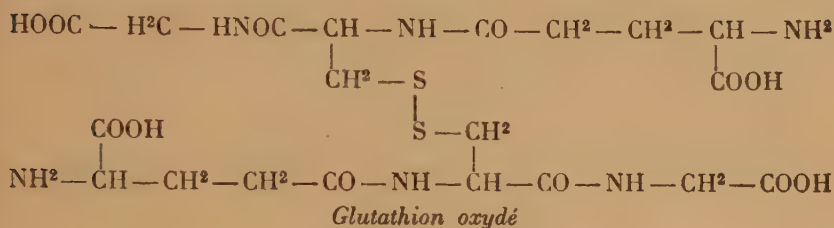
En 1918, MEYERHOFF isolā, des cellules de levure, un corps respiratoire soluble dans l'eau, précipitable par l'alcool et agissant par un groupement sulfhydryle. Mais ce sont surtout les belles recherches de F. G. HOPKINS qui ont démontré l'existence et le rôle, dans les tissus, d'un produit soufré particulier, le glutathion.

C'est un tripeptide formé d'une molécule de cystéine combinée à une molécule d'acide glutamique et à une molécule de glycocolle et dont la formule est la suivante :



Tel est le glutathion réduit (forme sulfhydryle) qui, par oxydation, donne un disulfure ou glutathion oxydé ; il faut insister sur la facilité du passage du glutathion réduit au glutathion oxydé et d'autre part sur la facilité de la transformation du glutathion

oxydé en glutathion réduit (glutathion réduit  $\rightleftharpoons$  glutathion oxydé).



Récemment, HARRINGTON et MEAD (1935) ont réalisé la synthèse du glutathion à partir de ses acides aminés et désormais, sa constitution est définitivement établie. On désigne couramment le glutathion réduit par le symbole « GSH » et le glutathion oxydé par « GSSG ».

L'oxydation du GSH se réalise sous l'influence des oxydants les plus divers : l'oxygène moléculaire, l'iode, le ferricyanure de K, les acides monohalo-gène-acétiques, etc.

En ce qui concerne l'oxydation de GSH par l'oxygène moléculaire, il faut souligner que, dans ce processus, l'action catalytique des différents métaux est de la plus grande importance.

En effet, en présence de traces infinitésimales de sels de Fe, de Cu, de sélénium et de tellure, l'oxydation de GSH par l'oxygène moléculaire est extrêmement rapide. Par contre, les métaux tels que le Zn, le Cd, l'Ag, et d'autres ont la propriété d'arrêter complètement cette oxydation et cela, à des concentrations extrêmement faibles.

L'action catalytique des métaux se comprend par la formation de complexes avec le glutathion, qui subit alors une insolubilisation empêchant son oxydation (le cas des complexes avec Zn, Cd, Ag).

On obtient actuellement le glutathion sous forme de micro-cristaux très solubles dans l'eau. Les solutions sont incolores, nettement acides et dégagent une faible odeur caractéristique.

En solution aqueuse, le glutathion est lévogyre et son pouvoir rotatoire est :

$$\text{Pour GSH } \left[ \alpha \right]_{\text{Hg},j}^{15^\circ} = -18,5 \pm 0,3 \text{ et pour GSSG } \left[ \alpha \right]_{\text{Hg},j}^{15^\circ} = -108.$$

En solution acide, le GSH est relativement résistant et thermostable. Au contraire, en solution alcaline, il subit très rapidement une oxydation qui peut aller jusqu'à sa destruction.

On isole le glutathion cristallisé par précipitation à l'aide de l'oxydure de Cu ( $\text{Cu}_2\text{O}$ ) à partir d'extraits acides de divers tissus animaux ou plus commodément à partir de la levure (HOPKINS, 1929; M<sup>lle</sup> RÉGNIER, 1934).

## CHAPITRE PREMIER

### LA RÉPARTITION ET LES MÉTHODES DE DOSAGE DU GLUTATHION

Le glutathion se retrouve dans tous les tissus vivants; en effet, on a constaté sa présence dans tous les embranchements du règne animal et dans divers embranchements du règne végétal ; par contre, il fait constamment défaut dans les liquides biologiques tels que le plasma sanguin, la bile, l'urine, le liquide pleural, le lait, l'humeur aqueuse. Le glutathion est propre aussi bien aux cellules génitales qu'aux cellules somatiques et est fixé très vraisemblablement sur le protoplasma (GROUD, 1931).

Vu la répartition universelle et les propriétés physicochimiques du glutathion, il est naturel que son étude ait attiré l'attention des physiologistes et des biochimistes. La première étude quantitative du GSH tissulaire a été exécutée par TUNNICLIFFE, en 1925, à l'aide d'une méthode originale. Voici cette première méthode de dosage :

On prend un morceau de tissu de poids connu, on le broie avec du sable, on ajoute de l'acide trichlor-

acétique à 10 %, on filtre le mélange ainsi obtenu sur l'entonnoir de Buchner, on ajoute encore de l'acide trichloracétique au résidu et on filtre. On continue l'épuisement jusqu'à ce que la réaction au nitroprussiate soit négative dans le filtrat. Dans le filtrat limpide obtenu, on dose le glutathion avec une solution centinormale d'iode. L'indicateur externe est le nitroprussiate de sodium. La réaction s'effectue selon la formule suivante :



Un centimètre cube de la solution centinormale d'iode correspond à 3 mgr. 07 de glutathion réduit.

A. BLANCHETIÈRE et MÉLON apportèrent une modification à cette méthode en prenant comme indicateur interne l'empois d'amidon, au lieu du nitroprussiate de Na. M<sup>me</sup> RANDOIN et R. FABRE ont utilisé les deux indicateurs en se servant d'abord du nitroprussiate et ensuite de l'empois d'amidon.

PERLWZEIG et DELRUE (1927), pour préciser exactement la fin de la réaction avec l'empois d'amidon, ajoutèrent au préalable, à l'extrait trichloracétique, 2 centimètres cubes environ d'une solution d'iodure de potassium à 25 %. De cette modification se rapproche beaucoup celle de KÜHNAU (1931). BIERICH et ROSENBOHM (1933), après avoir déféqué avec l'acide tungstique, utilisèrent la réaction colorée donnée par le glutathion réduit avec le nitroprussiate de Na ammoniacal. Par l'étude des courbes d'absorption et la recherche de l'absorption maxima

avec le filtre S. 53 à température déterminée, ils réussirent à évaluer le taux des dérivés sulfhydrilés.

MASON, après avoir oxydé le glutathion réduit par le ferricyanure de potassium, eut l'idée d'évaluer colorimétriquement le ferricyanure formé par la réaction du bleu de prusse, en opérant à pH 5,9.

La méthode de BIERICH et ROSENBOHM mise à part, toutes les autres sont sujettes à critique en ce qui concerne leur non-spécificité.

En effet, l'iode et d'autres oxydants réagissent avec beaucoup d'autres substances passant dans les extraits acides, telles que l'ergothionéine, corps sulfhydrilé présent dans le sang, l'acide ascorbique qui se trouve dans tous les tissus, etc. C'est pourquoi on trouve des chiffres très élevés et extrêmement variables avec les méthodes précitées.

Par la méthode de BIERICH et ROSENBOHM, on obtient des chiffres nettement plus faibles que par d'autres méthodes, mais la coloration au nitroprusiate est fugace et son intensité varie fortement en présence d'autres substances. Nous avons fait tous nos dosages au moyen de la méthode conçue et mise au point par LÉON BINET et G. WELLER (1934-1936), méthode qui nous semble la plus spécifique, la plus précise, et, jusqu'ici à l'abri de toutes critiques. Elle indique un taux de glutathion beaucoup plus faible que celui obtenu par d'autres méthodes et avec des variations individuelles beaucoup plus restreints, ce qui semble être dû à l'élimination de toutes les substances dosables par l'iode, autres que le glutathion.

En effet, avant la mise au point de cette méthode, on considérait que les variations individuelles du taux de glutathion dans un organe donné d'une même espèce animale étaient au moins du simple au double. L. BINET et G. WELLER ont démontré qu'en réalité, ces variations individuelles n'oscillent généralement qu'autour de  $\pm 15 \%$  du taux moyen.

Cette constance du taux trouvé avec cette méthode plaide beaucoup en faveur de sa spécificité et permet de rapprocher le glutathion des vraies constantes cellulaires.

## CHAPITRE II

### TECHNIQUE DU DOSAGE DU GLUTATHION RÉ- DUIT DANS LES TISSUS ANIMAUX D'APRÈS LA MÉTHODE DE LÉON BINET ET G. WELLER

Voici la description détaillée du procédé de dosage du glutathion réduit, que nous empruntons au mémoire original des auteurs (1934).

Immédiatement après la mort de l'animal, saigné à blanc de préférence, on prélève 1-2 grammes du tissu à examiner, qu'on morcelle le plus finement possible avec des ciseaux, et on place le tout dans un becher taré et contenant 5 centimètres cubes d'acide trichloracétique à 10 %.

Si l'animal a été endormi, on ne prélève les tissus, au plus tôt, qu'au bout de 30 minutes après l'anesthésie. Si on est obligé d'examiner plusieurs tissus, on refroidit l'acide trichloracétique servant au prélèvement jusqu'à 0° environ et on conserve le tissu prélevé à cette même température jusqu'au moment de l'examen, mais jamais plus de 3 heures. Pour l'examen du sang, on prélève 3-5 grammes qu'on fait couler directement dans le récipient taré, toutes les autres précautions étant les mêmes.

Le tissu ainsi prélevé est, après la pesée, finement broyé avec du sable lavé ; on ajoute à la pulpe 5 centimètres cubes de l'acide trichloracétique qui a servi au prélèvement et on triture quelques instants. On verse le tout sur un filtre Buchner (l'emploi des petits filtres en verre poreux est très commode) ; on rince soigneusement le mortier avec 5 centimètres cubes d'acide trichloracétique qu'on ajoute au volume précédent et 2-3 minutes après on filtre sous le vide. On répète l'épuisement encore 3 fois de la même façon en employant chaque fois 5 centimètres cubes d'acide trichloracétique à 10 %. L'épuisement est alors toujours complet. Les extraits obtenus sont transvasés dans un tube à centrifuger d'une capacité de 50 centimètres cubes environ.

A l'extrait obtenu on ajoute 2 à 4 gouttes d'une solution de bleu de bromothymol et on neutralise comme suit : on commence la neutralisation avec une solution concentrée de soude caustique (1/2 environ) en agitant constamment et quand l'acide est presque neutralisé, on continue en versant goutte à goutte une solution de soude à 2 % (en volume) jusqu'au 1<sup>er</sup> virage au bleu stable 2 minutes environ. Ce virage doit être obtenu avec une seule goutte de soude à 2 %. A l'extrait ainsi neutralisé, on ajoute 2 centimètres cubes d'une solution de lactate de cadmium à 2 %.

« A cause de l'acide lactique libéré, l'extrait vire au jaune ou au vert ; on ajoute alors quelques gouttes de la solution de soude à 2 % jusqu'au nouveau vi-

rage au bleu stable. Ce dernier virage doit être aussi réalisé avec une seule goutte de soude. La coloration doit être franchement bleue et rester stable pendant des heures ».

Un louche fin apparaît immédiatement et, au bout de 1 à 2 heures, il se forme un précipité qui se dépose. A ce moment ou le lendemain, on centrifuge la solution à grande vitesse. On décante le liquide surnageant, on dissout le précipité dans 10 centimètres cubes d'acide ortho-phosphorique à 10 % et on ajoute un volume exactement mesuré d'une solution d'iode N/250 jusqu'à excès. Au bout d'une minute environ, on verse 2-3 gouttes d'empois d'amidon et on titre l'excès d'iode par l'hyposulfite de soude N/500.

La formule suivante permet de calculer facilement la teneur en glutathion réduit de 100 grammes de tissu (exprimé en milligrammes)

$$T = \frac{(2n - n') \times 61 \text{ mg.},4}{p},$$

où  $n$  = volume d'iode N/250 versé,

$n'$  = volume d'hyposulfite N/500,

$p$  = poids prélevé de tissu.

#### Méthode de dosage du glutathion oxydé

(Se rapporter au Mémoire de L. BINET et G. WEL-  
LER de 1936.)

On dose le glutathion oxydé (GSSG) par différence entre le taux du glutathion réduit préformé

(GSH) et le taux du glutathion total ( $GT = GSSG + GSH$ ) obtenu après la réduction du disulfure.

Par conséquent, on dose deux fois le glutathion réduit : la première fois, tel qu'il se trouve dans les tissus et la deuxième fois après la réduction de la fraction oxydée.

### Choix du réducteur

Un bon réducteur doit satisfaire aux deux exigences suivantes :

1° Il doit assurer une transformation intégrale et rapide du disulfure en thiol, et 2° il ne doit pas gêner la précipitation élective du glutathion par le lactate de cadmium.

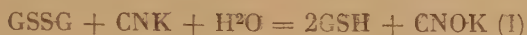
Les auteurs ont fixé leur choix sur les cyanures de sodium et de potassium qui réduisent fidèlement et rapidement le glutathion oxydé. Leur action a été observée pour la première fois par MAUTHNER (1912) qui a vu une transformation de la cystine en cystéine, et, depuis, divers chercheurs ont utilisé les cyanures comme réducteurs du glutathion.

Il est vrai que, d'après MAUTHNER, l'action très prolongée (plusieurs semaines) du cyanure sur la cystine aboutit à la formation d'un complexe, suivant l'équation



et par conséquent une moitié de la cystine passe à l'état de thiol, l'autre moitié fournissant le sulfocyanure complexe.

Les choses se passent autrement si l'action du cyanure n'est pas très prolongée. Les essais effectués par KÜHNAU (1931), BIERICH et ROSENBOHM (1933) et par L. BINET et G. WELLER démontrent que, sous l'action du cyanure, le glutathion oxydé est intégralement réduit au bout de 30-60 minutes, et ces derniers auteurs croient que cette action se traduit par l'équation :



qui s'achève au bout de quelques minutes par une réduction intégrale du glutathion oxydé et qui peut évoluer lentement de la manière suivante :



en fournissant les produits isolés par MAUTHNER.

C'est la réaction exprimée par l'équation (I) qui peut être commodément utilisée pour la réduction intégrale de glutathion oxydé.

Après de nombreux essais, L. BINET et G. WELLER ont constaté qu'au bout de 30 minutes, le cyanure de potassium réduit régulièrement le glutathion oxydé.

En ce qui concerne les extraits trichloracétiques des différents tissus, les multiples essais effectués sur les extraits de foie, de rate, de cœur, de poumon, de muscle squelettique et de sang de chiens et de cobayes ont montré que le taux de glutathion retrouvé après 30 minutes d'action du cyanure est le même qu'après une action de 45 minutes ou de 60 minutes. Ces observations présentent un double intérêt.

D'abord, elles montrent qu'au bout de 30 minutes, la réduction du glutathion oxydé est achevée aussi bien dans les extraits de tissus que dans les solutions pures. Ensuite, elles ne confirment pas les observations sur l'action destructive du cyanure signalée par différents auteurs et plus particulièrement étudiée par BIERICH et ROSENBOHM (1933). Sans doute cette action destructive porte-t-elle sur les substances réductrices autres que le glutathion et les résultats obtenus par les auteurs peuvent être considérés comme une preuve de plus de la spécificité de leur méthode d'isolement du glutathion à partir des extraits acides de tissus.

Il est à signaler, enfin, que la réduction du glutathion par le cyanure n'est bonne que dans les solutions alcalines. On ajoute par conséquent le cyanure aux solutions neutralisées au préalable jusqu'à virage du bleu de bromothymol, le cyanure lui-même assurant l'alcalinité nécessaire.

### **Précipitation du glutathion réduit en présence de cyanure**

Le dosage du glutathion oxydé étant un dosage par différence entre le taux du glutathion total et le taux du glutathion réduit, il est évident qu'il doit être effectué dans des conditions rigoureusement identiques à celles du dosage du glutathion réduit. Rappelons que l'essentiel de cette méthode de dosage du glutathion réduit consiste dans l'isolement de ce

corps par le lactate de cadmium à pH 6,60-7,00. Il faut par conséquent que le glutathion total soit précipité aussi par le lactate de cadmium et à même pH. La difficulté consiste dans la formation de cyanure de cadmium insoluble, qui rend impossible le dosage ultérieur du glutathion par l'iode.

En utilisant les deux phénomènes suivants :

1<sup>o</sup> La solubilité du cyanure de cadmium dans un excès de cyanure alcalin, et

2<sup>o</sup> La précipitation du cyanure de cadmium seulement à partir de pH 7,80 et au-dessus, on peut ajouter le lactate de cadmium sans obtenir le moindre précipité, si on a un excès de cyanure soluble, et on peut neutraliser un mélange acide d'acide cyanhydrique et de lactate de cadmium en grand excès sans avoir un précipité, à condition de ne pas dépasser le pH indiqué plus haut.

Ces deux conditions sont réalisées avec le procédé suivant : on ajoute à une solution de cyanure de potassium une solution de lactate de cadmium très légèrement acidifiée ; ce léger excès d'acide libère une quantité correspondante d'acide cyanhydrique qui assure la dissolution du cyanure de cadmium. A l'aide de cette solution de lactate de cadmium acidifiée, on peut amener la solution cyanurée, primitivement alcaline, jusqu'à un pH acide et la neutraliser à pH 7,00 toujours sans précipiter le cyanure de cadmium et en précipitant le « glutathion-mercaptide » de cadmium. On se trouve ainsi dans les mêmes conditions de précipitation que lors de l'isolement du glutathion

réduit préexistant. Cette technique a permis une précipitation quantitative du glutathion à partir des solutions pures et des extraits d'organes.

Il faut souligner que la solution de lactate de cadmium doit être très légèrement acidifiée, puisqu'un excès considérable d'acide cyanhydrique libre empêche une parfaite précipitation du glutathion. Les auteurs ont trouvé qu'une solution de lactate de cadmium à 3 % dans l'acide lactique ou acétique à 0,1 % convient très bien et c'est la dernière de ces deux solutions qu'ils utilisent.

Evidemment, cette solution doit être préparée à partir de lactate de cadmium exempt d'acide lactique libre. Pour obtenir le lactate de cadmium pur, on précipite l'hydroxyde par la soude à partir d'un sel de cadmium quelconque ; on le lave à l'eau et on le dissout à chaud dans un excès d'acide lactique ; on concentre la solution en chauffant jusqu'à formation des cristaux, on laisse refroidir, on ajoute de l'acétone et on filtre. On lave les cristaux à l'acétone ou à l'alcool jusqu'à réaction neutre du liquide de lavage et on les dessèche. Leur solution dans l'eau distillée doit être verdâtre en présence de bleu de bromothymol et tout à fait jaune au rouge de méthyle.

### Dosage du glutathion isolé

On effectue ce dosage exactement de la même manière que lors du dosage du glutathion réduit préexistant. On dissout le glutathion précipité dans l'a-

cide orthophosphorique à 10 % (en volume), on ajoute l'iode N/250 en excès et on titre l'excès par l'hyposulfite de sodium N/500.

Il faut insister sur l'influence défavorable qu'exerce l'excès des iodures sur le dosage du glutathion ; les auteurs recommandent de ne jamais employer le réactif de TROMSDORF à la place de l'empois d'amidon ; on prépare ce dernier en dissolvant 1 gramme d'amidon soluble dans 100 centimètres cubes d'une solution chaude de fluorure de sodium à 1,5 %.

#### **Technique du dosage du glutathion dans les tissus**

Immédiatement après la mort de l'animal, saigné à blanc de préférence, on prélève 1-2 grammes du tissu à examiner (pour les tissus très riches en glutathion il est préférable de ne pas prélever plus de 1 gramme) qu'on morcelle le plus finement possible avec des ciseaux et on place le tout dans un becher taré contenant 5 centimètres cubes d'acide trichloracétique à 10 %. Pour l'examen du sang on prélève 3 à 5 grammes qu'on fait couler directement dans le récipient taré contenant 10 centimètres cubes d'acide trichloracétique à 10 %.

Le tissu ainsi prélevé et soigneusement pesé est finement broyé avec du sable lavé ; on ajoute à la pulpe 5 centimètres cubes de l'acide trichloracétique qui a servi au prélèvement et on triture quelques instants. On verse le tout sur un filtre BÜCHNER ou

mieux sur un filtre en verre poreux, on rince soigneusement le mortier avec 5 centimètres cubes d'acide trichloracétique qu'on ajoute au volume précédent et 2-3 minutes après on filtre sous le vide. On répète l'épuisement encore trois fois de la même façon en employant chaque fois 5 centimètres cubes d'acide trichloracétique à 10 %.

On filtre le sang à travers un filtre ordinaire en papier. L'épuisement est alors toujours complet et on obtient environ 25 centimètres cubes d'extrait acide. On détermine exactement son volume et on prélève deux fois 10 centimètres cubes mesurés avec précision en les plaçant dans deux tubes à centrifuger d'une capacité de 50 centimètres cubes environ. L'un de ces deux échantillons d'extraits va servir pour le dosage du glutathion réduit préexistant et l'autre pour le dosage du glutathion total après la réduction du glutathion oxydé.

Les deux lots sont neutralisés jusqu'au virage au bleu du bleu de bromothymol comme indicateur interne. On commence la neutralisation avec de la lessive de soude diluée à 1/2 en volume et, quand l'acide est presque neutralisé, on continue en versant goutte à goutte de la lessive de soude à 0,5 % (en volume) jusqu'au virage au bleu. L'échantillon d'extrait destiné au dosage du glutathion réduit préexistant doit être neutralisé et traité par le lactate de cadmium à 2 % suivant les indications précises déjà données à propos du dosage du glutathion réduit; l'échantillon destiné au dosage du glutathion total peut être neu-

tralisé avec moins de soins. Si, par hasard, le virage au bleu est nettement dépassé, on peut réajouter de l'acide trichloracétique et recommencer la neutralisation.

A l'extrait neutralisé, on ajoute 1 centimètre cube d'une solution de cyanure de Na ou de K à 5 % et on abandonne pendant 30 minutes. Après ce délai, on ajoute au mélange la solution de lactate de cadmium à 3 % dans l'acide acétique à 0,1 % jusqu'à virage franchement jaune ; la solution devient opalescente. On ajoute alors 2 centimètres cubes de la solution de lactate de cadmium à 2 % et, à l'aide de la solution de soude à 0,5 %, on neutralise l'extrait jusqu'au premier virage franchement bleu.

Le précipité de « glutathion-mercaptide de cadmium » apparaît immédiatement et, au bout d'un certain temps (de 15 minutes à 2 heures), un précipité floconneux se dépose. A ce moment ou le lendemain, on centrifuge la solution à grande vitesse. On décante le liquide surnageant en inclinant brusquement le tube, on laisse celui-ci ainsi incliné et on essuie ses parois intérieures à l'aide d'une feuille de papier-filtre montée sur une baguette. De cette façon on se débarrasse des quelques gouttes du liquide contenant le cyanure et adhérant aux parois. On peut enlever ces traces de cyanure en lavant le précipité dans l'alcool neutre, mais, dans le cas de nombreux dosages, cette manipulation supplémentaire présente un certain inconvénient.

Comme pour le dosage du glutathion réduit pré-

existant, on dissout le précipité dans 10 centimètres cubes d'acide phosphorique à 10 % et on ajoute un volume exactement mesuré d'une solution d'iode N/250 jusqu'à excès. Au bout d'une ou deux minutes, on verse 2 ou 3 gouttes d'empois d'amidon et on titre l'excès d'iode par l'hyposulfite de sodium N/500.

Pour le calcul on emploie la formule qui a été donnée antérieurement avec cette différence qu'ici il faut tenir compte du volume total et du volume examiné d'extrait.

$$T = \frac{(2n - n') \times 0\text{mgr.},614 \times 100}{p} \times \frac{V}{v}$$

Dans cette formule  $n$  signifie le volume d'iode N/250 en excès ;  $n'$  le volume d'hyposulfite de Na N/500 ajouté jusqu'à disparition de l'excès d'iode ;  $p$  le poids prélevé de la matière ;  $V$  le volume de l'extrait ;  $v$  le volume examiné de l'extrait ; le coefficient 0 mg. 614 représente la quantité de glutathion réduit (poids moléculaire 307) correspondant à 1 centimètre d'hyposulfite de Na [une molécule d'iode oxyde deux molécules de glutathion réduit ( $2\text{GSH} + \text{I}^2 = \text{GSSG} + 2\text{HI}$ ) et, par conséquent, 1 centimètre cube d'hyposulfite de Na N/500 correspond à 1/2 centimètre cube d'iode N/250 qui correspond à 0 mg. 614 de glutathion réduit].

En multipliant par 100, on obtient le taux de glutathion réduit en mg. p. 100 g. de matière.

De cette façon le taux de glutathion oxydé est exprimé en glutathion réduit.

**Le taux de glutathion réduit et total de différents tissus  
de quelques Vertébrés**

Pour compléter ce chapitre, nous avons cru utile, de rapporter ici, à titre documentaire, la teneur des organes de quelques Vertébrés en glutathion total et réduit à l'état normal, déterminée par L. BINET et G. WELLER, à l'aide de leur propre méthode de dosage et résumée dans le tableau suivant.

Les chiffres moyens normaux qui nous serviront de points de comparaison sont pris dans ce tableau.

LA TENEUR MOYENNE EN GLUTATHION TOTAL ET RÉDUIT  
DE DIFFÉRENTS TISSUS ANIMAUX, D'APRÈS L. BINET ET G. WELLER

|                  | Rats   |        | Cobayes |        | Lapins |        | Chiens |        |
|------------------|--------|--------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                  | GT     | GSH    | GT      | GSH    | GT     | GSH    | GT     | GSH    |
| Foie .....       | 206,40 | 176,57 | 247,90  | 229,48 | 270,97 | 268,26 | 186,14 | 171,13 |
| Rate .....       | 128,96 | 100,85 | —       | —      | 185,09 | 184,99 | 133,25 | 120,02 |
| Rein.....        | 146,56 | 145,42 | 128,97  | 118,01 | 115,22 | 110,76 | —      | —      |
| Cœur .....       | 95,56  | 73,06  | 88,39   | 72,69  | 90,19  | 72,35  | 92,31  | 76,70  |
| Muscle .....     | 49,75  | 33,09  | 54,98   | 32,13  | 57,46  | 44,23  | 49,24  | 37,75  |
| Poumon .....     | 90,24  | 74,47  | 121,98  | 93,59  | 106,33 | 97,90  | —      | —      |
| Cerveau.....     | 94,90  | 73,93  | 89,08   | 66,98  | —      | —      | —      | —      |
| Surrénales ..... | —      | —      | 138,40  | 130,21 | —      | —      | 114,98 | 114,68 |
| Pancréas .....   | —      | —      | —       | —      | —      | —      | 132,61 | 125,26 |
| Sang .....       | 33,24  | 26,64  | 44,03   | 37,59  | 31,25  | 28,88  | 27,00  | 23,92  |

## CHAPITRE III

### LES VARIATIONS DU GLUTATHION DANS LES ORGANES AU COURS DE L'HYPERTHERMIE PROVOQUÉE

Le mécanisme de l'hyperthermie provoquée par certaines substances chimiques est actuellement connu.

En effet, dans l'hyperthermie provoquée par injection de dinitro- $\alpha$ -naphtol sodique chez le pigeon, il y a une augmentation très considérable et directe du métabolisme cellulaire (P. Van UYTVANCK, 1931) et les échanges respiratoires augmentent 2-3 fois plus que la valeur normale (U. S. von EULER, 1931).

Cette augmentation de métabolisme s'accompagne de certaines modifications dans le chimisme cellulaire : ainsi, on constate une diminution du glycogène hépatique et musculaire, une augmentation du glucose vrai du sang, de l'acide lactique musculaire et des phosphates musculaires et sanguins (C. HEYMANS et J. J. BOUCKAERT, 1928 et P. Van UYTVANCK).

MORAES et CASIER (1932) aussi ont observé que dans cette hyperthermie provoquée par le dinitro- $\alpha$ -naphtol sodique, la teneur du muscle en phosphagène diminue.

Quant à l'hyperthermie provoquée par le dinitro-phénol 1-2-4, on connaît les importants travaux de A. MAYER, H. MAGNE et L. PLANTEFOL (1932). D'après ces auteurs, dans l'hyperthermie provoquée par cette substance, les réserves du glycogène hépatique et musculaire disparaissent avec une grande rapidité, en même temps qu'il y a une hyperglycémie, sans modification des graisses dans le sang mais parfois une grande modification dans les tissus.

D'après ces constatations et le rôle que joue le glutathion dans la respiration cellulaire, les auteurs ont été poussés à chercher les variations de celui-ci dans l'hyperthermie.

H. YAITI, M. KUSAKA et N. MITAMI (1930) ont constaté une augmentation du glutathion réduit dans le muscle, le poumon et le foie chez le lapin, après injection d'une substance pyrétogène ou après la piqûre hyperthermique ; en outre, d'après ces auteurs le glutathion sanguin augmente par l'injection de ces substances hyperthermisantes et diminue légèrement par piqûre hyperthermique.

MORAES et CASIER à l'aide de la méthode de TUNNICLIFFE modifiée ont observé que chez le pigeon en état d'hyperthermie provoquée par dinitro- $\alpha$ -naphtol sodique le taux du glutathion réduit baisse légèrement dans le foie, le muscle et le sang.

LÉON BINET et Georges WELLER ont étudié l'action de l'hyperthermie provoquée par le dinitro-phénol 1-2-4 sur le taux du glutathion réduit des organes du chien. Ils ont trouvé que le glutathion réduit baisse légère-

ment dans les glandes surrénales, moyennement dans les tissus musculaires et fortement dans les tissus pulmonaire et splénique et subit parallèlement une augmentation dans le tissu hépatique.

Ces auteurs n'ayant pas encore mis au point leur propre technique ont effectué leur dosage avec la méthode de KÜHNAU.

Mais par suite des critiques que soulèvent les méthodes de dosage, il nous a semblé intéressant de reprendre cette étude chez le chien soumis à une dose hyperthermisante de dinitro-phénol 1-2-4.

### Technique

Nous avons mis sept chiens en expérience. Une demi-heure après l'anesthésie par le chloralose, nous avons injecté par voie veineuse environ 5 centimètres cubes par kilogramme d'une solution aqueuse de dinitro-phénol 1-2-4 à 1 %, neutralisée par la soude. Les injections ont été faites très lentement et en deux phases, jusqu'à provocation d'une hyperthermie marquée.

L'hyperthermie a duré chaque fois entre 1 h. 1/2 et 2 h. 1/2. La température atteinte a varié de 43°8 à 44°9 (dans un seul cas le chien est mort 1 h. 5 minutes après l'injection avec une température de 42°4).

Avant l'examen, les chiens ont été saignés à blanc.

Nous avons résumé nos résultats dans le tableau suivant :

| Poids et Sexe | Durée de l'expérience | Température |  | Foie   |        | Rate   |        | Sang artériel |       | Muscle avant l'expérience |        | Muscle après la fièvre |        |
|---------------|-----------------------|-------------|--|--------|--------|--------|--------|---------------|-------|---------------------------|--------|------------------------|--------|
|               |                       |             |  | GT     | GSH    | GT     | GSH    | GT            | GSH   | GT                        | GSH    | GT                     | GSH    |
| ♂ de 9 kg.    | 1 h. 45               | 43°8        |  | 117,42 | 117,42 | 73,58  | 73,58  | 29,28         | 24,96 | —                         | —      | +52,90                 | +43,50 |
| ♂ de 13 kg.   | 500                   | 44°4        |  | 135,37 | 135,37 | —      | 87,40  | 18,56         | 18,56 | —                         | —      | +35,84                 | +15,84 |
| ♂ de 11 kg.   | ....                  | 44°6        |  | 113,03 | 111,25 | 108,15 | 90,64  | 19,20         | 19,20 | +20,70                    | +16,76 | +53,42                 | +21,09 |
| ♂ de 8 kg.    | 500.                  | 42°4        |  | 112,10 | 63,72  | 100,10 | 100,10 | —             | —     | +31,60                    | +25,28 | +43,01                 | +26,31 |
| ♂ de 9 kg.    | 500.                  | 44°5        |  | 100,89 | 100,89 | —      | 71,70  | 18,45         | 8,20  | +23,20                    | +16,24 | —                      | +42,75 |
| ♂ de 12 kg.   | 500                   | 43°9        |  | 236,80 | 229,40 | 127,45 | 127,45 | —             | 24,30 | +36,99                    | +36,99 | —                      | +28,98 |
| ♂ de 13 kg.   | ....                  | 44°9        |  | 86,10  | 86,10  | 61,37  | 56,31  | 19,09         | 19,09 | +17,45                    | +17,45 | +32,69                 | +17,60 |
| Moyenne       | .....                 |             |  | 127,38 | 120,59 | 94,13  | 86,75  | 20,92         | 20,92 | 25,98                     | 22,54  | 43,54                  | 28,01  |
| Normale       | .....                 |             |  | 186,14 | 171,13 | 133,25 | 120,02 | 27,00         | 23,92 |                           |        |                        |        |
| Variation     | .....                 |             |  | —31%   | —30%   | —22%   | —29%   | —22%          | —20%  |                           |        | +67%                   | +24%   |

+ Muscle biceps

++ Muscle sous-hyoïdien.

Comme on le voit sur ce tableau, il y a une baisse de glutathion, total et réduit, dans le foie, la rate, et le sang et au contraire une augmentation dans le muscle surtout en ce qui concerne le glutathion total.

On sait que l'hyperthermie par le dinitro-phénol est due à une exagération des oxydations périphériques, notamment au niveau du muscle.

De ce point de vue il nous semble que nos résultats présentent un certain intérêt. Etant donné le rôle du glutathion dans les oxydations tissulaires, on comprend aisément que les oxydations exagérées au niveau du muscle soient accompagnées d'une forte accumulation du tripeptide. On sait d'autre part que l'oxydation des glucides au cours de la contraction musculaire est accompagnée d'une baisse de GSH (L. BINET et G. WELLER, 1934), et que le glutathion réduit est engagé dans la scission du méthyl-glyoxal (LOHMANN, 1932, BARRENSCHEEN et BENSCHOWSKY, 1933, SCHUBERT, 1935). Il est naturel de rapprocher ces faits d'une oxydation exagérée, au cours de l'hyperthermie, du glutathion musculaire et on a ici une nouvelle preuve de sa participation aux oxydations tissulaires.

En ce qui concerne les autres organes examinés, on ne constate aucun changement dans l'état de réduction du glutathion dont le taux s'affaiblit simplement.

## CHAPITRE IV

### VARIATIONS DU GLUTATHION DANS LES ORGANES ANIMAUX SOUMIS A LA DÉPRESSION ATMOSPHÉRIQUE OU A L'ANOXÉMIE SIMPLE

J. Von DESCHWANDEN (1931) a constaté que les lapins vivant à une altitude de 1.300 à 1.500 mètres présentaient un taux du glutathion sanguin plus élevé que le taux normal. En 1933, DELRUE et A. VISCHER à la Station Scientifique du Jungfraujoch, qui est à l'altitude de 3.460 mètres, ont déterminé (par la méthode de PERLZWEIG et DELRUE) le taux du glutathion du sang veineux, chez des hommes vivant à cette altitude. Ils ont constaté que, compte tenu de l'augmentation du nombre des globules rouges, le glutathion a varié du simple au double, par rapport au taux du glutathion du sang veineux des hommes habitant à basse altitude. Il nous a semblé intéressant d'étudier l'effet de la dépression atmosphérique sur le taux du glutathion sanguin et tissulaire, en recourant à la méthode de dosage de L. BINET et G. WELLER. Nos expériences ont été faites au Centre Médical de l'Aéronautique Militaire sous la direction du Médecin

Commandant BERGERET auquel nous exprimons ici notre sincère gratitude. Nous avons soumis neuf chiens à l'expérience.

### Technique

Les chiens étaient anesthésiés au chloralose administré à la dose habituelle. L'expérience était commencée une heure environ après le début de l'anesthésie. L'anoxémie était réalisée grâce au caisson pneumatique. Cet appareil, d'une capacité de huit mètres cubes, permet de réaliser des dépressions barométriques correspondant à une altitude théorique allant jusqu'à 14.000 mètres. L'aspiration réalisée par une machine pneumatique, est assez puissante pour obtenir une ascension de 1.000 mètres en 30 secondes, lorsque toutes les ouvertures sont fermées. Pratiquement une vanne est maintenue entr'ouverte de façon à permettre le renouvellement continu de l'air, évitant ainsi de laisser l'animal en atmosphère confinée. Le réglage de cette vanne se fait par un volant extérieur et, suivant le degré d'ouverture maintenu, l'ascension est plus ou moins lente. Afin d'éviter les remous produits par cette rentrée d'air, un volet est aménagé à l'intérieur du caisson.

Un manomètre à Hg, relié à l'intérieur du caisson par un tube en caoutchouc à vide, donne, par une simple lecture, l'altitude théorique réalisée. En même temps un barographe inscripteur placé à l'intérieur

du caisson permet d'obtenir un graphique pendant toute la durée de l'expérience.

Bien entendu des hublots sont pratiqués sur les parois du caisson afin de surveiller directement les réactions de l'animal.

Les dimensions de ce caisson sont suffisantes pour placer un cylindre enregistreur pour la pression artérielle, les mouvements en sont commandés électriquement de l'extérieur.

L'animal en expérience était progressivement amené à une altitude nettement anoxémiante, de 10.000 à 11.000 mètres. Cette ascension doit être réalisée avec un soin particulier. En effet un dénivèlement de 1.000 mètres en moins d'une minute, provoque des troubles marqués d'ordre mécanique pouvant amener la mort de l'animal, sans que l'anoxémie puisse être incriminée, puisqu'ils s'observent même à 1.000 mètres d'altitude. La plupart de nos animaux étaient amenés en une vingtaine de minutes à l'altitude de 10.000 mètres et y étaient maintenus en palier pendant un temps qui a varié suivant les chiens de 4 à 30 minutes. Il suffit, pour maintenir une altitude constante, d'augmenter la rentrée d'air par la vanne, le moteur continuant à tourner.

Les différences individuelles observées sur nos animaux nous obligeaient à régler la dépression d'après les réactions présentées.

Généralement on voit le rythme respiratoire s'accélérer avec la diminution de la pression, puis devenir irrégulier lorsqu'elle est très poussée ; parfois des

pauses respiratoires nous forçaient à arrêter la décompression ou même à ramener nos animaux à la pression atmosphérique. Celle-ci a été réalisée en un temps variant entre 1 minute 30 secondes et 8 minutes.

Comme on le voit dans le tableau suivant, il y a dans le muscle et le sang une baisse du glutathion total et réduit, d'environ 30 % sans aucun changement dans l'état de réduction de celui-ci.

Dans la rate on constate une baisse de 32 % du glutathion total et de 42 % du glutathion réduit.

Dans le foie, pas de changement appréciable du glutathion total ; mais une baisse de 23 % du glutathion réduit.

On constate par conséquent une oxydation du glutathion réduit au niveau du foie et de la rate, tandis que dans le sang et le muscle, la baisse porte sur les deux fractions sans aucun changement d'équilibre entre les fractions réduite et oxydée.

# VARIATIONS DU GLUTATHION SOUS L'INFLUENCE DE LA DÉPRESSION ATMOSPHÉRIQUE CHEZ LE CHIEN

| Sexe et poids | Durée totale de l'expérience | Durée de séjour au-dessus de 8.000 m. | Altitude mx. | Observations                                                         | Foie   |        | Rate   |        | Muscle |        | Sang   |        |
|---------------|------------------------------|---------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|               |                              |                                       |              |                                                                      | GT     | GSH    | GT     | GSH    | GT     | GSH    | GT     | GSH    |
| ♂ 22 kg.      | min. 36                      | min. 29                               | 11.000       | Apnée à 10.000 et reprise respiratoire à 7.000.                      | 206,49 | 427,64 | 94,71  | 94,71  | 30,78  | 25,00  | 14,70  | 14,70  |
| ♂ 13 kg.      | 64                           | 43                                    | 11.000       | Pause respiratoire à 11.500.                                         | —      | 457,42 | —      | 67,29  | —      | 31,03  | 12,92  | 11,22  |
| ♂ 12 kg.      | 57                           | 42                                    | 11.500       | Cyanose linguale à partir de 8.000 resp. ample et régul.             | —      | 83,58  | —      | 59,47  | 29,03  | 29,03  | 17,63  | 15,41  |
| ♂ 17 kg. 600  | 60                           | 40                                    | 10.000       | Frisson et agitation à 3 et 8.000 ; Calme à 9.000 resp. régul.       | 139,58 | 439,58 | 94,00  | 42,25  | 41,44  | 30,97  | 19,80  | 17,10  |
| ♀ 15 kg. 400  | 53                           | 32                                    | 10.000       | Arrêt respiratoire au sommet. Reprise au sol.                        | —      | —      | 114,27 | 82,04  | —      | —      | —      | —      |
| ♀ 14 kg.      | 36                           | 21                                    | 11.000       | A l'autopsie le foie était sclérosé. Rate très congestionnée.        | 247,22 | 497,79 | 77,05  | 72,36  | 54,90  | 30,19  | 33,78  | 30,29  |
| ♂ 10 kg. 500  | 15                           | 5                                     | 10.000       | Grande dilatation abdominale. Pause resp. au sommet reprise à 6.000. | 157,30 | 435,85 | 100,40 | 92,36  | 39,45  | 28,93  | 14,00  | 11,90  |
| ♂ 14 kg.      | 27                           | 16                                    | 10.000       | Arrêt resp. au sommet reprise à 4.500 m.                             | 187,98 | 466,29 | 77,10  | 62,46  | 30,42  | 22,59  | 19,44  | 14,58  |
| ♂ 14 kg. 500  | 20                           | 11                                    | 11.000       | Moyenne                                                              | 99,47  | 56,84  | 83,55  | 68,84  | 22,75  | 46,25  | —      | —      |
|               |                              |                                       |              | Normale                                                              | 473,00 | 433,08 | 90,38  | 70,92  | 35,45  | 26,75  | 18,89  | 16,40  |
|               |                              |                                       |              | Variation                                                            | 186,00 | 474,43 | 133,25 | 120,02 | 49,24  | 37,75  | 27,00  | 23,92  |
|               |                              |                                       |              |                                                                      | — 7 %  | — 23 % | — 32 % | — 42 % | — 29 % | — 30 % | — 31 % | — 31 % |

Nous venons d'étudier les variations du glutathion total et réduit chez le chien soumis à l'action des hautes altitudes. Au cours de ces expériences, deux facteurs agissaient en même temps : l'anoxémie d'un côté et la dépression atmosphérique de l'autre, celle-ci ajoutant ses propres effets à ceux de l'anoxémie.

Il nous a paru utile de savoir si les variations du glutathion obtenues précédemment sont dues à l'action propre de l'anoxémie ou à celle de la dépression barométrique. Pour cela, nous avons fait une autre série d'expériences, dans lesquelles nous avons supprimé le facteur dépression et soumis l'animal à l'action de l'anoxémie simple.

Il faut remarquer qu'il ne s'agit pas ici de l'anoxémie au sens propre du mot, synonyme de l'asphyxie, mais d'un état semi-anoxémique dans lequel l'animal respire l'oxygène à une pression partielle inférieure à la pression normale.

L'influence de l'asphyxie a été étudiée par A. BLANCHETIÈRE, LÉON BINET et L. MÉLON (1927), sur le glutathion réduit du sang de chien. Ces auteurs ont constaté que, dans l'asphyxie mécanique par oblitération trachéale, le sang artériel s'enrichit, le plus souvent d'une façon considérable, en glutathion réduit, dont le taux s'abaisse lentement jusqu'à la valeur normale après la suppression de l'obstacle.

Notons que leur méthode de dosage était celle de TUNNICLIFFE modifiée. Récemment M<sup>lle</sup> S. BARRET (1936) a repris ces recherches en employant la méthode de dosage du glutathion de BINET et WELLER. Les résultats obtenus par cet auteur sont analogues à ceux des chercheurs précédemment cités.

### Technique

Pour étudier l'anoxémie chez le chien, nous nous sommes servis du dispositif suivant : l'animal, chloralosé depuis une heure, respire, par une canule trachéale, un mélange gazeux correspondant à une altitude théorique de 8 à 12.000 mètres. Une soupape à double valve permet à l'animal d'absorber le mélange contenu dans le spiromètre et de déverser à l'extérieur l'air respiré.

La tension partielle de l'oxygène à 8.000 m. est de 64,5 m/m Hg; à 9.000: 56; 10.000: 38,3; 11.000: 41,5 ; 12.000 : 36,5.

Nous avons fait nos expériences sur cinq chiens. Nous résumerons dans ce tableau les conditions propres auxquelles chaque chien a été soumis, avec le résultat de nos analyses.

Comme on le voit par ce tableau, le taux du glutathion n'a varié ni dans le foie, ni dans le sang, il a subi une légère diminution dans la rate et le muscle ; mais dans tous les organes on ne constate aucun

VARIATIONS DU GLUTATHION APRÈS L'ANOXÉMIE PURE CHEZ LE CHIEN

| Sexe et poids     | Durée de l'expérience | Altitude théorique | Foie   |        | Rate   |        | Muscle |       | Sang  |       |
|-------------------|-----------------------|--------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|
|                   |                       |                    | GT     | GSH    | GT     | GSH    | GT     | GSH   | GT    | GSH   |
| ♂ de 17 kgr....   | 2 h. 15               | 8.000 m.           | 180,40 | 180,40 | 86,05  | 80,12  | 28,08  | 28,08 | 21,16 | 17,43 |
| ♂ de 21 kg... ..  | 2 h. 15               | 9.000 m.           | 176,25 | 169,72 | 97,94  | 97,94  | 40,19  | 28,68 | —     | —     |
| ♂ de 15 kg.....   | 3 h.                  | 10.000 m.          | 187,25 | 187,95 | 106,25 | 106,25 | 39,96  | 22,05 | 23,62 | 20,79 |
| ♂ de 17 kg.....   | 3 h.                  | 10.000 m.          | 146,32 | 132,16 | 104,32 | 104,32 | 47,76  | 47,76 | 30,38 | 30,38 |
| ♂ de 16 kg. 500.. | 2 h.                  | 12.000 m.          | —      | 164,88 | 99,97  | 99,97  | 25,95  | 23,35 | 22,55 | 22,55 |
| Moyenne .....     |                       |                    | 172,55 | 166,88 | 98,90  | 97,72  | 38,98  | 29,98 | 24,42 | 22,78 |
| Normale .....     |                       |                    | 186,14 | 171,13 | 133,35 | 120,02 | 49,25  | 37,75 | 27,00 | 23,92 |
| Variation .....   |                       |                    | — 8 %  | — 3 %  | —27 %  | — 20 % | — 23%  | —22%  | — 11% | —5%   |

changement appréciable dans l'état de réduction et d'oxydation de ce corps.

L'oxydation observée dans le foie et la rate sous l'influence de la dépression atmosphérique paraît donc être due, uniquement, à l'action de la dépression barométrique.

## CHAPITRE V

### L'INFLUENCE DE LA SAIGNÉE SUR LE TAUX DU GLUTATHION SANGUIN ET TISSULAIRE

GABBE (1930) et ensuite LITARCZEK (1931), ont étudié l'effet de l'anémie sur le taux du glutathion réduit. Ils ont constaté que celui-ci augmente dans les globules rouges et le muscle, après une période d'anémie de 3-7 jours.

Pensant que ces variations sont probablement dues aux troubles causés par la perte considérable des éléments figurés du sang, nous nous sommes demandé à quel moment l'organisme commence à réagir à l'égard de cette perte.

Pour cela nous avons procédé à des saignées très rapprochées l'une de l'autre, jusqu'à la dernière qui a abouti à la mort de l'animal. Une demi-heure après le début de l'anesthésie par le chloralose, nous avons fait une saignée en retirant à l'animal environ un dixième de son poids de sang et nous avons en même temps dosé le glutathion total et réduit sur ce sang. Une demi-heure environ après la première saignée, nous en avons fait une deuxième, de la même façon

que la première et avec dosage, et ainsi de suite jusqu'à la quatrième saignée qui a été complète ; à ce moment nous avons pris les organes et dosé le glutathion total et réduit dans ces organes.

Les résultats de nos dosages montrent qu'il y a une légère augmentation du glutathion total et une forte augmentation du glutathion réduit dans le sang mais seulement après une heure et demie à la 4<sup>e</sup> prise de sang ; dans le foie il n'y a presque pas de changement, tandis que dans la rate et le muscle on constate une baisse identique pour les deux fractions.

Voici le tableau indiquant toutes ces variations.

# VARIATIONS DU GLUTATHION APRÈS LA SAIGNÉE

| Poids et Sexe       | 1 <sup>re</sup> saignée |       | 2 <sup>e</sup> saignée |       | 3 <sup>e</sup> saignée |       | 4 <sup>e</sup> saignée |        | Foie   |        | Rate   |        | Muscle |        |
|---------------------|-------------------------|-------|------------------------|-------|------------------------|-------|------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                     | GT                      | GSH   | GT                     | GSH   | GT                     | GSH   | GT                     | GSH    | GT     | GSH    | GT     | GSH    | GT     | GSH    |
| ♂ de 8 kg. . .      | —                       | —     | 7,0                    | 0,16  | 8,28                   | 8,28  | 11,10                  | 9,43   | 42,61  | 142,61 | 85,34  | 80,32  | 28,60  | 23,08  |
| ♂ de 13 kg. . .     | 16,16                   | 11,41 | 21,52                  | 10,76 | 23,67                  | 13,15 | 22,68                  | 15,12  | 142,53 | 135,65 | 103,42 | 83,02  | 36,55  | 25,86  |
| ♂ de 9 kg. . .      | 18,24                   | 6,84  | 17,05                  | 7,58  | 15,21                  | 5,85  | 17,22                  | 17,22  | 206,58 | 200,32 | 38,95  | 38,95  | 40,78  | 33,77  |
| ♂ de 9 kg. . .      | 13,02                   | 11,10 | 16,12                  | 12,90 | 17,12                  | 14,26 | 20,94                  | 17,20  | 163,68 | 127,68 | 127,19 | 127,19 | 28,86  | 28,86  |
| Moyenne . . . . .   | 15,80                   | 9,70  | 15,43                  | 9,36  | 16,07                  | 10,38 | 17,98                  | 14,74  | 163,85 | 160,56 | 88,85  | 82,37  | 33,60  | 27,91  |
| Normale . . . . .   |                         |       |                        |       |                        |       | 15,80                  | 9,70   | 186,14 | 171,13 | 133,25 | 120,02 | 49,24  | 37,75  |
| Variation . . . . . |                         |       |                        |       |                        |       | + 13 %                 | + 40 % | — 13 % | — 7 %  | — 34 % | — 32 % | — 33 % | — 28 % |

## CHAPITRE VI

### LES VARIATIONS DU GLUTATHION DANS L'INTOXICATION PAR LE GAZ D'ÉCLAIRAGE

On connaît les propriétés curieuses du glutathion réduit comme antidote puissant dans certaines intoxications.

En effet, le GSH est capable d'annihiler complètement la nocivité de l'acide cyanhydrique et des cyanures, si ces poisons sont préalablement mélangés avec le tripeptide (VOEGLIN, DYER et LÉONARD, 1925, et VOEGLIN, DYER et ROSENTHAL, 1929). De plus l'injection d'une dose convenable de glutathion réduit à un cobaye en pleine crise mortelle d'intoxication cyanhydrique est capable de rétablir complètement l'animal au bout de quelques minutes (M<sup>lle</sup> RÉGNIER, 1934). Pourtant l'étude des organes des animaux morts par intoxication cyanhydrique ne permet de constater aucun changement dans leur teneur en glutathion.

Le glutathion montre la même propriété antitoxique dans le cas d'empoisonnement par l'arsenic ; ici le GSH se montre aussi comme un antidote puissant.

Mais dans le cas de l'empoisonnement par les composés de l'arsenic on constate une notable baisse de la teneur en GSH des différents organes des animaux intoxiqués (BROWN et KOLMER, 1927).

Récemment LAUNOY (1935) a montré que la cystéine est douée d'une action antitoxique prononcée chez la souris blanche intoxiquée par Sb — III — thiomalate de lithium.

Il nous semblait intéressant d'étudier les variations du glutathion tissulaire chez le chien intoxiqué par le gaz d'éclairage dont l'action est due principalement à l'oxyde de carbone. Rappelons qu'en 1934, BUSSABARGER a étudié l'action antitoxique du glutathion et du bleu de méthylène, dans l'empoisonnement par l'oxyde de carbone.

Cet auteur a constaté un effet antitoxique du GSH, quoiqu'assez faible.

Récemment M<sup>lle</sup> BARRET (1936) a pu constater que l'intoxication du chien par le gaz d'éclairage est suivie d'une notable augmentation des deux fractions du glutathion sanguin.

Nous avons intoxiqué deux chiens par le gaz d'éclairage. Les animaux ont été anesthésiés au chloralose ; une heure après l'anesthésie on pratiquait une section de la trachée dans laquelle on introduisait une canule. Le mélange d'air et de gaz d'éclairage préparé dans le spiromètre de Tissot pénétrait dans le poumon par l'intermédiaire de la canule.

Dans la première expérience nous avons employé un mélange gazeux contenant 3,2 et dans la seconde

VARIATIONS DU GLUTATHION DANS L'INTOXICATION PAR LE GAZ D'ÉCLAIRAGE

| Poids et Sexe    | Titre du mélange de l'air et du gaz | Durée d'intoxication | Foie   |        | Rate   |        | Muscle |         |
|------------------|-------------------------------------|----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|
|                  |                                     |                      | GT     | GSH    | GT     | GSH    | GSH    | GSH     |
| ♂ de 15 kg. .... | 3,2 %                               | 1 h. 40              | 164,22 | 438,44 | 102,34 | 96,36  | 29,28  | 29,28   |
| ♂ de 16 kg. .... | 3,7 %                               | 1 h. 5               | 175,29 | 460,99 | 144,45 | 89,38  | 25,23  | 16,82   |
| Moyenne .....    |                                     |                      | 169,75 | 449,70 | 108,39 | 92,87  | 26,77  | * 23,05 |
| Normale .....    |                                     |                      | 186,14 | 471,33 | 133,25 | 120,02 | 49,24  | 37,75   |
| Variation .....  |                                     |                      | —10 %  | —13 %  | —19 %  | —24 %  | —47 %  | —38 %   |

3,7 % de gaz d'éclairage. L'expérience a duré une heure 40 minutes dans le premier cas et dans le second une heure 5 minutes. Au temps indiqué, l'animal présentait des signes alarmants d'une intoxication profonde, des irrégularités, puis des pauses respiratoires annonçant la mort imminente. A ce moment nous avons pratiqué une saignée à blanc. Le tableau ci-contre donne les résultats obtenus.

Comme on le voit, le changement du taux du glutathion total et réduit est presque nul dans le foie, léger dans la rate, mais dans le muscle on constate une baisse de 47 % pour le glutathion total et de 38 % pour le glutathion réduit.

## CHAPITRE VII

### VARIATION DU GLUTATHION APRÈS LA DÉPANCRÉATISATION

Les variations du taux du glutathion sanguin ont été étudiés, chez l'homme, par beaucoup d'auteurs, dans différentes maladies de la nutrition et particulièrement dans le diabète.

Tous les auteurs ont constaté, une baisse du glutathion réduit dans le sang de ces malades.

ACHARD, J. LÉVY et GUTMANN (1932), CAMPANACCI (1930), LABBÉ et NEPVEUX (1931), n'ont trouvé aucune proportionnalité entre la glutathionémie et la glycémie. Par contre, ARNOVLJEVITCH (1931), en déterminant parallèlement les taux de glycémie et de glutathionémie, cette dernière par la méthode de TUNNICLIFFE modifiée, chez des hommes sains et diabétiques, a observé que ces deux taux varient proportionnellement en sens inverse l'un de l'autre et le coefficient  $\frac{\text{glycémie}}{\text{glutathionémie}}$  qui est chez l'homme sain, d'environ 2,5, augmente dans le diabète jusqu'à 9 pour dimi-

nuer sous l'influence du traitement par l'insuline ou par le régime.

KUND, BECKER, SARUK et KEARNEY ont constaté que la section du splanchnique chez le chien amène une baisse d'environ 50 % du taux de glutathion dans le sang, mais cette action disparaît si cette section est effectuée après la pancréatectomie.

A. BLANCHETIÈRE, L. BINET et L. MÉLON (1937) ont étudié les effets de la dépancréatisation chez le chien, en dosant le glutathion réduit de divers organes. On vérifiait à l'autopsie si la dépancréatisation avait été ou non totale.

Dans la dépancréatisation subtotale, le résultat était moins marqué.

Nous avons repris cette étude en déterminant la quantité de glutathion total et de glutathion réduit, pour voir s'il n'y a pas de changement dans l'état d'oxydation ou de réduction de ce corps. Nous avons soumis 4 chiens à l'expérience. Les animaux ont été sacrifiés 3 jours après l'ablation du pancréas pour les trois premiers et deux jours après l'opération pour le quatrième.

Dans tous les cas l'autopsie a montré que la pancréatectomie était totale et le foie jaune.

Nous avons déterminé en même temps le taux de la glycémie et constaté la glycosurie de l'animal.

Le tableau suivant donne nos résultats.

Comme on peut le voir sur ce tableau, il y a dans le foie une forte baisse de glutathion total et réduit,

VARIATIONS DU GLUTATHION APRÈS LA PANCRÉATECTOMIE

| N°              | Date de la dépan-<br>créatisa-<br>tion | Date de<br>l'examen | Taux<br>de gly-<br>cémie | Glycosurie | Foie   |        | Rate   |        | Muscle |        | Sang   |        |
|-----------------|----------------------------------------|---------------------|--------------------------|------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                 |                                        |                     |                          |            | GT     | GSH    | GT     | GSH    | GT     | GSH    | GT     | GSH    |
| I               | 28/II/36                               | 2/III/36            | 2,77                     | +          | —      | 419,35 | 78,75  | 56,62  | 27,23  | 23,34  | 17,17  | 17,17  |
| II              | 17/III                                 | 20/III              | 4,80                     | +          | 97,18  | 69,77  | 104,10 | 84,00  | 24,05  | 19,50  | 27,55  | 25,05  |
| III             | 21/III                                 | 24/III              | —                        | +          | 85,80  | 62,35  | 105,59 | 101,49 | 30,83  | 26,52  | 21,70  | 15,19  |
| IV              | 27/III                                 | 29/III              | 2,50                     | +          | 62,30  | 44,50  | 115,90 | 109,98 | 32,39  | 23,56  | 23,22  | 15,49  |
| Moyenne .....   |                                        |                     |                          |            | 81,76  | 73,99  | 101,08 | 87,93  | 28,26  | 23,32  | 22,41  | 18,22  |
| Normale .....   |                                        |                     |                          |            | 186,14 | 171,13 | 133,25 | 120,02 | 49,24  | 37,75  | 27,00  | 23,92  |
| Variation ..... |                                        |                     |                          |            | — 57 % | — 58 % | — 24 % | — 28 % | — 57 % | — 38 % | — 26 % | — 22 % |

mais sans aucun changement dans l'état de réduction et d'oxydation de ce corps.

Dans la rate et le sang, il y a aussi une baisse mais beaucoup moins marquée. Quant au muscle, le glutathion total a diminué au même degré que dans le foie, mais le glutathion réduit a subi une baisse moindre, ce qui montre qu'il y a, en plus de la diminution, une réduction assez marquée du glutathion.

## CONCLUSIONS

Nous avons eu l'occasion de doser le glutathion sous sa double forme, oxydée et réduite, à l'aide de la technique de L. BINET et G. WELLER, dans les organes de trente un chiens soumis à diverses conditions expérimentales.

Nous avons pu ainsi reprendre et préciser les variations du glutathion chez l'animal soumis : à la fièvre expérimentale, à la saignée, à l'intoxication par le gaz d'éclairage et à la dépancréatisation. Mais nous croyons devoir insister sur nos recherches sur l'animal soumis soit à la dépression barométrique, soit à l'anoxémie pure.

I. — Chez les animaux soumis à la dépression barométrique nous avons constaté une oxydation du glutathion qui ne se retrouve pas dans l'anoxémie pure. Dans celle-ci il y a au contraire une légère tendance à la réduction dans les organes et dans le sang.

II. — Dans l'hyperthermie nous avons trouvé une baisse des deux fractions du glutathion, dans le foie, la rate et le sang et par contre une forte accumulation et oxydation de celui-ci dans le muscle.

III. — A la suite des saignées répétées et espacées d'une demi-heure l'une de l'autre, nous avons relevé une forte augmentation du glutathion réduit à la quatrième saignée dans le sang avec une baisse, égale pour les deux fractions du glutathion, dans la rate et le muscle.

IV. — Dans l'intoxication par le gaz d'éclairage on constate une baisse du glutathion surtout dans le muscle avec une légère tendance à sa réduction.

V. — Après la dépancréatization nous avons trouvé une baisse du glutathion total et réduit dans le sang et les organes et confirmé ainsi le fait constaté par tous les expérimentateurs ; en plus nous avons relevé une réduction du glutathion dans le muscle.

VU : *le Doyen,*  
ROUSSY.

VU : *le Président de la thèse,*  
L. BINET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :  
*Le Recteur de l'Académie de Paris,*  
CHARLÉTY



## BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD, LEVY et GUTMANN. — *Bull. de l'Ac. de Médecine*, 1932, t. CVII, p. 566.
- ARNOVLJEVITCH. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1931, t. CVII, p. 1481.
- BARRENSCHEEN et BENESCHOVSKY. — *Bioch. Zt.*, 1932, t. CCLV, p. 452 à 463.
- BIERICH et ROSENBOHM (A.). — Über das Glutathion der Gewebe (*Ztsch. für Physiol. Chem.*, 1933, t. CLXIV, p. 207-216).
- BINET (L.) et WELLER (G.). — *Bull. de la Soc. de Chim. Biol.*, 1934, t. XVI, p. 1284. *Ibid.*, 1936, t. XVIII, p. 358.
- BLANCHETIÈRE (A.). et BINET (L.). — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1926, t. XCIV, p. 1227.
- BLANCHETIÈRE (A.) et BINET (L.). — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1927, t. XCVII, p. 623.
- BLANCHETIÈRE (A) et BINET (L.). — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1926, t. XCIV, p. 1227, 1929.
- BUSSABARGER (R. H.). — Glutathion and methylene bleu on carbon monoxyde poisoning (*Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1934, t. XXXII, p. 598).
- CAMPANACCI. — *Klin. Wochenschrft.*, 1930, t. IX, p. 1212.
- DEL RUE et VISCHER (A.). — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1933, t. CXIII, p. 942.
- DESCHWANDEN (J. VON). — *Strahlenther.*, 1931, t. XXXIX, p. 278.
- EULER (U. S. von) — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1931, t. CVIII, p. 246.
- HARDA YAITI, MURASI KUSAKA et NOBORU MITAMI. — *Okayama Igakkaï Zasshi*, 1931, t. XLIII, p. 1651, cité d'après MORAES et CASIER (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1932, t. CIX, p. 561).
- HARRINGTON et MEAD (T.). — *Jour. Chem.*, 1935, t. XXIX, p. 1602.

- HEFFTER (A.). — *Beitr. Chem. Physiol. Path.*, 1904, t. V, p. 213.
- HEFFTER (A.). — *Med. Naturwiss. Arch.*, 1907-8, t. I, p. 81.
- HEYMANS (C.) et BOUCKAERT (J. J.). — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1928, t. XCIX, p. 636.
- HOPKINS (F.). — On an Autoxidisable constituent of the Cell (*Bioch. Journ.*, 1921, t. XV, p. 286).
- HOPKINS (F.). — On Glutathion a Reinstigation (*Journ. Biol. Chem.*, 1929, t. LXXXIV, p. 279).
- JOVETT et QUASTEL. — *Bioch. Jour.*, 1933, t. XXVII, p. 486.
- KUND, BECKER, SARUK et KEARNEY. — *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1934, t. XXXI, p. 535.
- LABBÉ (M.) et NEPVEUX (F.). — *C. R. de l'Ac. des Sc.*, 1931, t. CXCII, p. 1061.
- LOHMANN (K.). — Untersuchungen über die Vergiftung von Froschmuskelextrakt mit Monoyodacetat (*Bioch. Zt.*, 1931, t. CCXXXVI, p. 444).
- LITARCZEK. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1935, t. CXIX p. 761 et 764.
- LITARCZEK. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1931, t. CVI, p. 110.
- LITARCZEK. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1933, t. CXIII, p. 1252.
- MAGNE (H.), MAYER (A.), PLANTEFOL (L.). — Quelques retentissements de l'intoxication mortelle par le dinitrophénol 1-2-4 sur les phénomènes généraux de la nutrition, action sur les réserves des glucides (*Ann. de Physiol. et Phys. Chim. biol.*, 1932, t. VIII, p. 51-69).
- MORAES et CASIER. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1932, t. CIX, p. 561 et t. CX p. 577.
- PERLZWEIG (W. A.). et DELRUE (G.). — The use of the Starch-iodine end point in Tunnichliffes method for the determination of glutathion tissues (*Bioch. Jour.*, 1927, t. XXI, p. 1416-1418).
- RANDOIN (L.) et FABRE (René). — *C. R. Ac. Sc.*, 1927, CLXXXV, 151-153.
- RÉGNIER (M<sup>lle</sup> M. T.). — Contribution à l'étude du glutathion (*Thèse en Pharmacie*, Paris, 1934).
- REY-PAILHADE (J. de). — Sur un corps d'origine organique hydrogénant le soufre à froid (*C. R. de l'Ac. des Scien.*, 1888, t. CVI, p. 1683).
- REY-PAILHADE (J. de). — Nouvelles recherches physiologiques

- sur la substance organique hydrogénant le soufre à froid (*C. R. de l'Ac. des Scien.*, 1888, t. CVII, p. 45).
- REY-PAILHADE (J. de). — *Bulletin de la Société Chimique*, 1923, t. XXXIII, p. 167.
- REY-PAILHADE (J. de). — Recherches expérimentales sur le Philothion, principe immédiat dans les deux règnes vivants, son rôle physiologique probable dans l'absorption de l'oxygène par la cellule vivante, Paris, Masson, 1891.
- SCHUBERT (M.). — Combination of Thiol Acids with methylglyoxal (*Journ. Biol. Chem.*, 1935, p. 671).
- TUNNICLIFFE (W. P.). — The oxidation of reduced glutathion and other sulphydryl compounds (*Proc. of the Roy. Soc. (Sér. B.)*, 1923, t. XCIV, p. 266-297).
- VAN UYTVANCK (P.). — *Arch. inter. Pharmac. et therap.*, 1931, t. XLI, p. 160.
- VARELA (B.), DUOMARCO (J.) et VILAR (J.). — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1931, t. CVI, p. 835.
- VOEGTLIN (C.), JOHNSON (J.) et ROSENTHAL (S.). — The oxidation catalysus of cristalline glutathion with particular reference to copper (*Journ. Biol. Chem.*, 1931, t. XCIII, p. 435).
- VOEGTLIN, DYER (J. A.) et LEONARD (C. S.). — *Jour. of Pharmacol.*, 1925, t. XIV, p. 297-307.
- VOEGTLIN, JOHNSON et DYER. — Biol. Significance of cystine and glutathion on the mecanism of cyanide action (*Journ. Pharm. a. Exp. Thérap.*, 1926, t. XXVII, p. 467).





